

FREQUÊNCIA DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA EM PACIENTES COM AMBIGUIDADE GENITAL E SEM GÔNADAS PALPÁVEIS



Stela Carpini (Bolsista PIBIC/CNPq); Antonia Paula Marques de Faria;
Gil Guerra Júnior e Profa. Dra. Andrea Trevas Maciel-Guerra (Orientadora)

Faculdade de Ciências Médicas -
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas, SP, Brasil



INTRODUÇÃO

Os distúrbios da diferenciação sexual (DDS) são anomalias congênitas nas quais o desenvolvimento do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico é atípico, e cuja incidência pode chegar a 1:4500 nascimentos. Podem se manifestar já ao nascimento, por ambiguidade genital (AG), ou a partir da adolescência, por anomalias no desenvolvimento puberal.

A causa mais comum de AG é a hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência da enzima 21-hidroxilase. Na HAC a produção excessiva de andrógenos adrenais leva a masculinização dos genitais externos de fetos 46,XX em graus variados (desde clitoromegalia isolada até genitais masculinos típicos, com meato uretral balânico), sempre com a característica de ausência de gônadas palpáveis.

Foi recentemente sugerido pela Secretaria de Saúde (SES) do Estado de São Paulo que a HAC fosse incluída entre as doenças raras cujo diagnóstico precoce viria a ser estimulado em todo o estado. Na proposta apresentada perante o corpo docente da FCM - Unicamp foi incluído o encaminhamento de todos os casos de AG sem gônadas palpáveis a serviços de referência em DDS. Essas características, porém, podem ser encontradas não só na HAC mas também em outras condições que podem exigir diversos exames complementares para seu diagnóstico: exames citogenéticos e moleculares, avaliações hormonais, exames de imagem e(ou) biópsias gonadais e estudos histopatológico. Assim, um dado importante para o planejamento dos serviços especializados em DDS que viessem a aderir ao projeto da SES seria o conhecimento da frequência de HAC entre pacientes com essas características.

Assim, este trabalho teve por objetivo verificar a frequência de HAC entre pacientes com ambiguidade genital sem gônadas palpáveis e caracterizar esses casos do ponto de vista clínico e molecular.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados os prontuários dos 158 pacientes com AG atendidos no ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do Hospital de Clínicas da UNICAMP entre 2000 e 2010 com idade inferior a 20 anos no momento da primeira consulta nesse ambulatório. Esses casos correspondem a 28% dos 566 pacientes na faixa etária pediátrica encaminhados ao serviço no período.

Foram obtidos de cada paciente a idade ao diagnóstico, o sexo social na primeira consulta, o resultado do cariótipo, o diagnóstico final, o sexo social definitivo, a presença ou ausência de gônadas palpáveis, e nos casos de HAC, a forma clínica e as mutações encontradas.

Os dados foram incluídos em planilha Microsoft Excel, posteriormente convertida para análise estatística descritiva pelo software SPSS versão 11.0.

RESULTADOS

A idade dos pacientes com AG na primeira consulta variou entre 0,01 e 19,09 anos (média: 3,35 anos); 33% chegaram após os 2 anos de idade. A distribuição de acordo com a faixa etária está expressa na Figura 1.

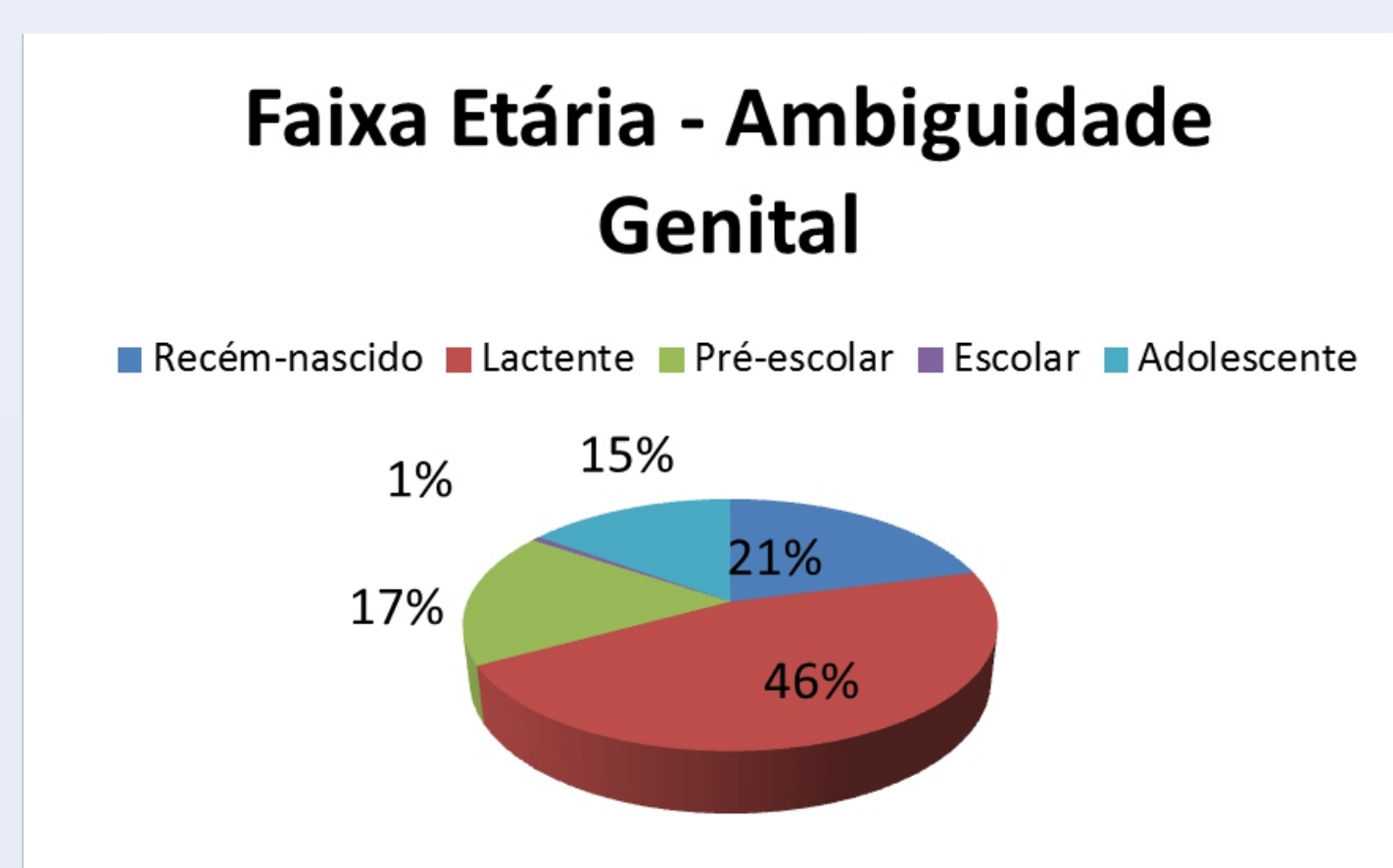


Figura 1. Distribuição dos 158 pacientes com ambiguidade genital de acordo com a faixa etária.

Em relação à palpação de gônadas, havia 156 casos informativos; destes, 104 (66,7%) apresentavam gônadas palpáveis, estando presentes bilateralmente em 85 (81,7%) (Figura 2).



Figura 2. Distribuição da presença de gônadas ao exame físico (n=156 casos informativos).

Dentre os pacientes sem gônadas palpáveis (n=52), a média de idade na primeira consulta foi de 3,9 anos. Quinze já estavam registradas no sexo masculino, 17 no feminino e 20 chegaram sem registro civil. Após a investigação, o sexo definitivo foi masculino em 14 casos e feminino em 38 (Figura 3).

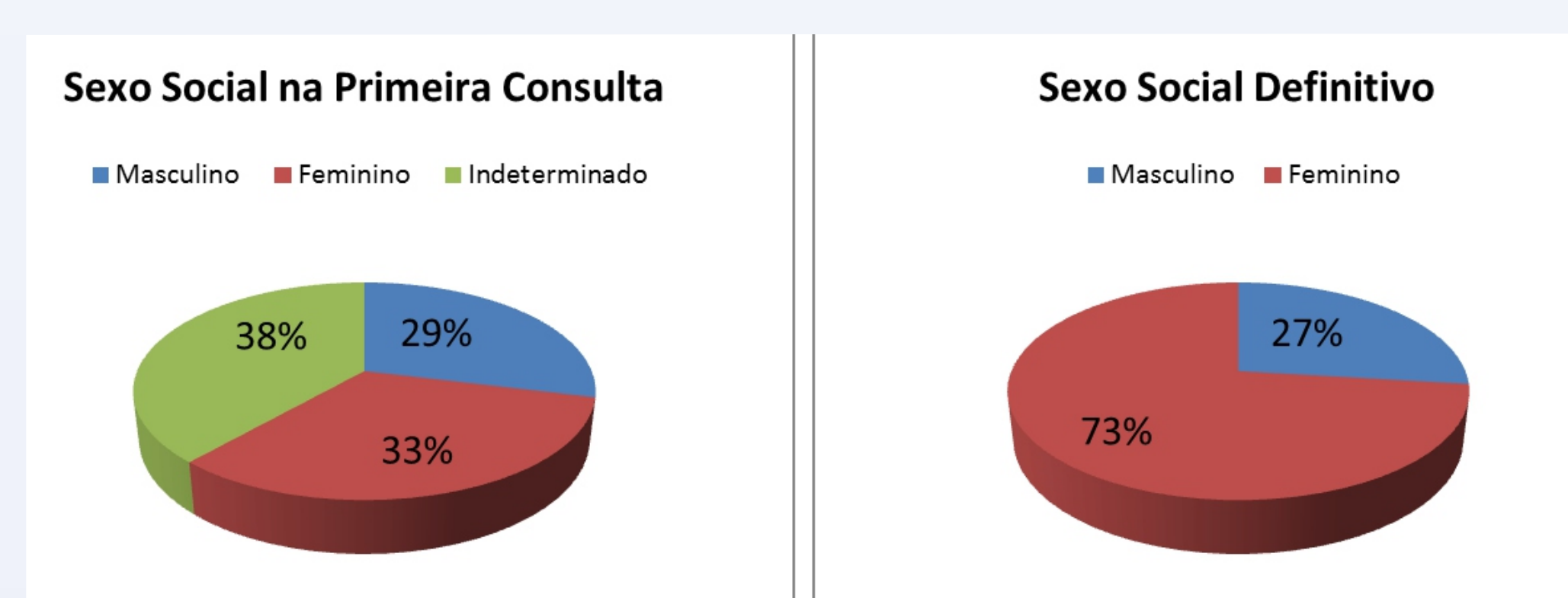


Figura 3 - Distribuição dos pacientes com AG sem gônadas palpáveis em relação ao sexo social na primeira consulta e após o diagnóstico final (sexo definitivo)

Quarenta e nove casos foram informativos em relação ao cariótipo. Este foi 46,XX em 29 (59,2%) e 46,XY em 13 (26,5%); seis (12,2%) tinham anomalias de cromossomos sexuais e um (2%) anomalia autossômica. Havia distúrbios da diferenciação gonadal (DDG) em 13 casos, DDS XX sem anomalias gonadais em 29 (55,8%) e DDS XY sem anomalias gonadais em 10 (19,2%) (Figura 4).

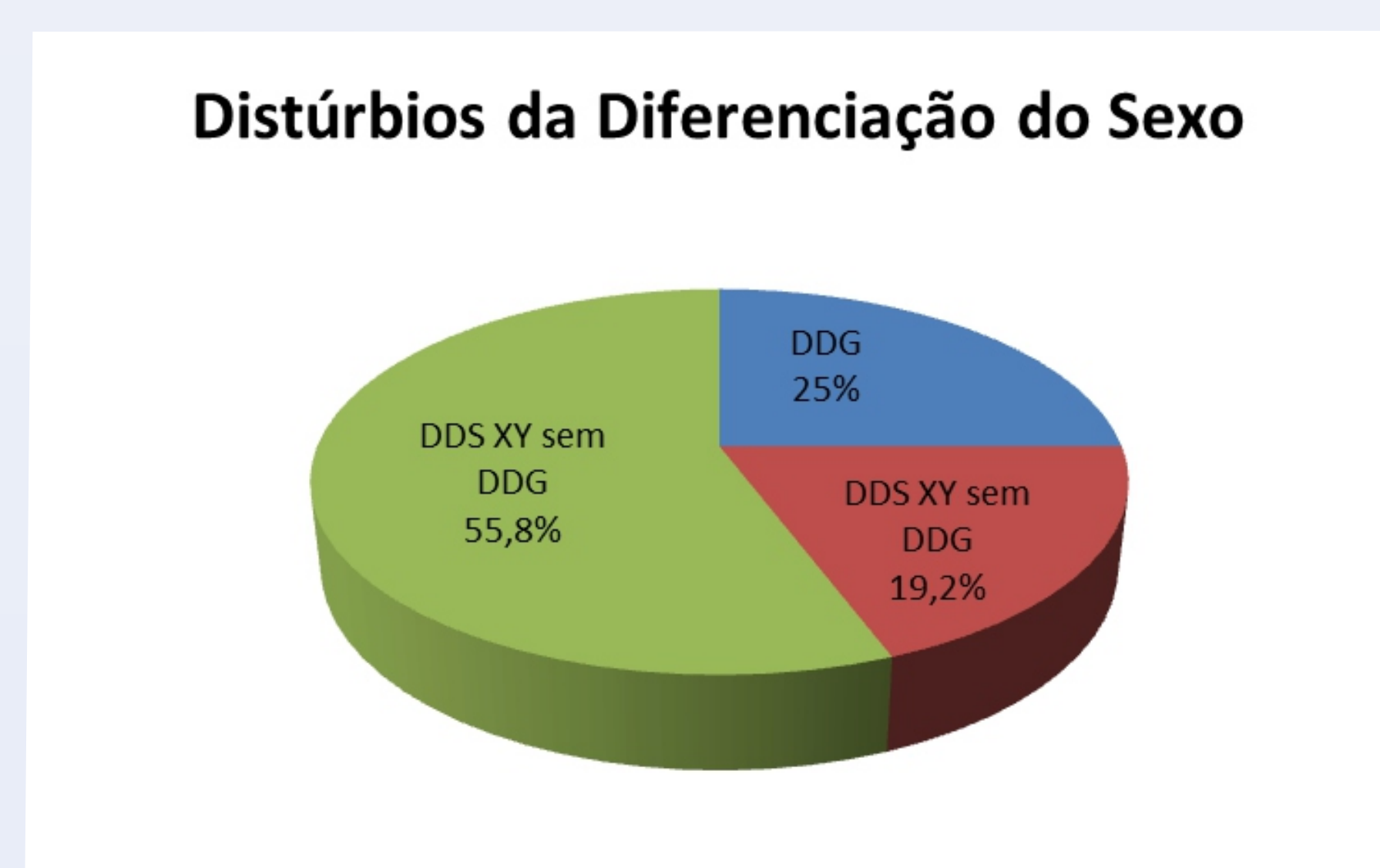


Figura 4. DDS observados nos pacientes com AG sem gônadas palpáveis

Dos 29 casos de DDS XX sem anomalias gonadais 16 tinham de fato HAC; esse número corresponde a somente 31% dos casos de AG sem gônadas palpáveis. Destes, dez (62,5%) eram da forma perdedora de sal (PS). A forma clínica da HAC e as mutações encontradas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Mutações encontradas nos pacientes com diagnóstico final de HAC, de acordo com a forma clínica (perdedora de sal ou não perdedora de sal)

Diagnóstico	Mutação	Frequência
HAC Perdedora de Sal	CONVERSÃO + R426	1
	SPLICE + r356	2
	SPLICE + C16	1
	SPLICE + DELEÇÃO	1
	SPLICE + SPLICE	1
	DELEÇÃO + P453S	1
	Q318 + Q318	1
HAC Não Perdedora de Sal	SPLICE + ILE	1
	DEL + Q318	1
	SPLICE + ILE	2
Não especificado	Não especificado	1
	Não especificado	3

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Um em cada três pacientes com AG não apresentava gônadas palpáveis; nesses casos, a primeira hipótese a ser considerada é a HAC, tanto pela sua frequência quanto pelas complicações em potencial. A média de idade desses pacientes na primeira consulta foi elevada, revelando a dificuldade na identificação e(ou) encaminhamento a serviços especializados, o que pode ser fatal na HAC forma perdedora de sal.

Em cerca de 40% dos casos não havia sexo definido na primeira consulta, gerando grande ansiedade nos pais; por outro lado, os demais foram inadequadamente registrados sem investigação prévia. Após a investigação, a maioria foi registrada no sexo feminino, refletindo a predominância dos casos de DDS XX não associados a anomalias gonadais e dos casos de distúrbios da diferenciação gonadal com sexo de criação preferencial feminino, incluindo anomalias cromossômicas e disgenesias testiculares 46,XY.

Em todos os casos sem gônadas palpáveis com cariótipo 46,XX o diagnóstico final foi DDS XX não associado a anomalias gonadais; esse achado pode ser útil ao estabelecimento de protocolos de investigação de DDS, direcionando a realização de exames nos casos com essas características e indicando o registro civil no sexo feminino como o mais provável.

Nossos resultados revelaram que somente cerca de um terço dos casos de AG sem gônadas palpáveis tinha de fato HAC, sendo que as mutações apresentadas foram semelhantes às observadas na literatura. Portanto, caso a proposta da SES de SP tivesse sido levada adiante, os serviços que aderissem a ela precisariam estar aptos a diagnosticar e conduzir diversos outros casos de DDS além da HAC. Uma vez que são poucos os serviços no país especializados nesse tipo de investigação, teria sido necessário formar recursos humanos e fornecer infra-estrutura laboratorial para dar conta dessa demanda.

No entanto, a proposta de detecção de HAC no sexo feminino por meio do encaminhamento dos casos de AG sem gônadas palpáveis a serviços de referência não foi levada adiante, provavelmente pela iminência de implantação da triagem neonatal dessa condição em todo o país até o final do corrente ano. De todo modo, uma vez que o resultado da triagem neonatal leva alguns dias para ser obtido, nossos resultados em relação à proporção de casos com essas características que são de fato decorrentes de HAC permanecem válidos como orientação àqueles que avaliam recém-nascidos com AG.

REFERÊNCIAS

- Lee PA, Houk CP, Ahmed F, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. Pediatrics 118(2):488-500, 2006.
- Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. O pediatra frente a uma criança com ambiguidade genital. J Pediatr (Rio J) 2007;83:184-191.

